Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

Vergleichende Untersuchungen schmerzstillender Arzneigemische am Menschen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

Vorgelegt von
Werner Mueller (Zahnarzt)
aus Gelsenkirchen

1936

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Meiner lieben Mutter!

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dekan: Professor Dr. med. K. W. Jötten

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Der Tierversuch bringt bei der Prüfung schmerzstillender Arzneiwirkungen, die heute wohl allgemein anerkannt ist, keine brauchbaren Ergebnisse. Es war daher notwendig, am Menschen eine Versuchsanordnung zu suchen, die zahlenmäßige Vergleiche gestattet. Eine solche Methode ist bereits von Heinroth[1]) angegeben und später von Hesse und Reichelt[2]) in derselben Form benutzt worden. Dabei wird die abgestufte faradische Reizung angewandt, die am Zahn gerade eine Schmerzempfindung auslöst. Die Herabsetzung der Schmerzempfindung äußert sich darin, daß der faradische Strom verstärkt werden muß. Hesse und Reichelt haben von der Fläche des Zahnes aus gereizt und außerdem für eine „gute Benetzung mit Speichel" gesorgt. Die von ihnen angegebenen untersten Spannungszahlen, die am normalen Zahn bereits als Schmerz empfunden werden, betragen dabei 11 bzw. 19 Volt und werden in den höheren Stufen bis zu 48 Volt gesteigert. Diese Voltzahlen sind sehr hoch und entsprechen nicht unseren Ergebnissen. Nach unseren Erfahrungen, bei denen Stolle's[3]) Versuchsmethoden zugrundelagen, ist das größte Gewicht darauf zu legen, daß die Zähne vollkommen trocken sind und daß die Berührungsfläche der Reizelektrode möglichst klein ist. Es muß dafür gesorgt werden, daß der Strom von der schmerzempfindlichen Pulpa möglichst nicht auf die Weichteile abgeleitet wird, die an sich ja bessere Leitungsbedingungen bieten als die Masse des Zahnes. Heinroth trägt diesen Bedingungen dadurch Rechnung, daß er für vollkommene Trocknung des Zahnes sorgt. Er benutzt als Reizelektrode eine kleine Platinöse, die mit Kochsalzlösung gefüllt und an die bukkale Fläche des Zahnes angelegt wird. Auch dabei ist eine Fehlerquelle nicht ausreichend berücksichtigt, die Stromdichte. Es ist kaum möglich, die Elektrode immer genau an der gleichen Stelle anzulegen, und dadurch besteht nicht die Möglichkeit, immer gleiche Leitungsbedingungen bis zur Zahnpulpa zu schaffen. Wir

[1]) Heinroh: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 116, S. 245
[2]) Hesse u. Reichelt: ebenda, S. 453, Bd. 169
[3]) Stolle: Inaugural-Dissertation, Münster 1934

sind daher so vorgegangen, daß wir die Elektrode an die Mitte der Schneide der Incisivi und Canini angelegt haben und für tunlichste Trocknung der Zähne gesorgt haben. Als Elektrode benutzten wir ein passend gebogenes ausgezogenes Glasrohr, in das ein Kupferdraht eingeführt war, der in einem mit Kochsalz getränkten Wattebausch endete. Durch die ausgezogene Öffnung des Glasrohrs ragte der Wattebausch gerade so weit heraus, daß er, an der Mitte der Schneide des Zahnes angelegt, eine möglichst kleine und immer gleichbleibende Berührungslinie hat. Damit wurde erreicht, daß bei mehreren Bestimmungen unter normalen Bedingungen die gefundenen Ablesungswerte am selben Zahn fast vollkommen gleich blieben, an verschiedenen Zähnen dagegen stark von einander abwichen.

Gegenüber den Versuchsbedingungen, die bei der Ausführung der Untersuchungen am Zahn vorliegen, tritt die Anordnung der zur Reizung benutzten Apparatur nach zahlreich vorliegenden Erfahrungen zurück, soweit nicht absolute Zahlenwerte gefordert werden, sondern nur bestimmte Fragen vergleichsweise an einer Reihe von Versuchspersonen geklärt werden sollen. Die ersten Versuchsreihen wurden unter Benutzung einer der üblichen Zahnprüfungsgeräte (Emda-Apparat) ausgeführt. Dabei wurde an der Skala des Aesthesiometers die Drehung abgelesen, durch die der Strom verstärkt werden mußte, falls ein Mittel schmerzstillend gewirkt hatte. In späteren Versuchen mußte aus äußeren Gründen von dieser Anordnung abgegangen werden. Es wurde dabei der Netzstrom verwandt, der ausreichend abgeschwächt war, und in einen kreisförmig angeordneten Widerstand geleitet, der durch die Drehung eines Schleifkontaktes allmählich ausgeschaltet wurde. Da bei der Stellung 0 der ganze Widerstand eingeschaltet war, steigt die Stromstärke mit den Ablesungszahlen parallel an. Da der Netzstrom zu große Schwankungen zeigte, wurde dann als Stromquelle in gleicher Weise wie von Heinroth ein Schlittenapparat und Akkumulatorstrom benutzt. Im Gegensatz zu Heinroth haben wir den primären Strom gleichgehalten. Es mußte dabei sowohl der Rollenabstand als auch die Hammereinstellung bei der ganzen Versuchsreihe die gleiche sein. Der Widerstand wurde in den sekundären Stromkreis eingeschaltet. Während Heinroth und seine Mitarbeiter und ebenso Hesse und Reichelt sich mit der Prüfung einer oder zweier Zähne begnügten, wurde in allen obigen Versuchen zur möglichsten Ausschaltung der in der Ausführung der Einzeluntersuchungen gelegenen Fehler, jeweils die Empfindlichkeit von 12 Zähnen bestimmt. Wurde von diesen 12 Ablesungszahlen der Durchschnitt genommen, so gab dieser Zahlenwert in den Normalbestimmungen fast ganz den gleichen

Betrag, der also als Maß der Empfindlichkeit benutzt werden konnte. Es zeigte sich auch, daß an verschiedenen Zähnen trotz starker Abweichungen in der Anfangsempfindlichkeit bei der Wirkung schmerzstillender Mittel zur schmerzauslösenden Stromverstärkung annähernd die gleiche Drehung des Schleifkontaktes notwendig war, sodaß die Differenzen der Ablesungszahlen und des Normalwertes an den einzelnen Zähnen annähernd gleich blieb. Die Durchschnittszahlen aus der stärksten erreichten Wirkung geben dann für die einzelnen Versuchspersonen ein Maß der Wirkungsstärke des Mittels. Jede einzelne Prüfung wurde an 5 — 6 Versuchspersonen durchgeführt. Die Streuung unter den einzelnen Personen war meist nicht erheblich, sodaß jeweils aus den 5 oder 6 Versuchsreihen ein Mittelwert gewonnen werden konnte, der die Wirkungsstärke des untersuchten Mittels angibt.

In den ersten Untersuchungen, die mit dieser Methodik ausgeführt wurden, wurden die Ablesungszahlen ebenso betrachtet wie in früheren Untersuchungen die Zahlen für den Rollenabstand eines Induktoriums. Da dabei die Apparaturen nicht immer die gleichen waren, so sind die Zahlenwerte der einzelnen Untersucher nicht miteinander vergleichbar und nur für die jeweils untersuchte Teilfrage gültig. Stolle[4]) untersuchte das Kombinationsmittel Verasulf und zwar mit folgendem Ergebnis: „in dem untersuchten Präparat — es handelt sich um Verasulf (Weil, Frankfurt) — ist das Antipyretikum eine Komplexverbindung von Pyramidon und Strontiumsulfosalizylat." Er stellte fest, daß von den Teilkomponenten des Verasulfs in der entsprechenden Gabengröße für sich allein nur die Komplexverbindung Pyrasulf deutlich analgetisch wirkt, während die darin enthaltene Pyramidonmenge für sich allein unwirksam ist. Kramer[5]) untersuchte das Verhalten einer Reihe von Schlafmitteln der Barbitursäuregruppe auf die Schmerzempfindung und stellte fest: „Veronal 0,5, Luminal 0,1 und 0,3, sowie Phanodorm beeinflussen die Schmerzempfindung der Zahnpulpa, Veronal 0,2 und Evipan 0,25 und 0,5 dagegen nicht. Bemerkenswert ist, daß bei Veronal diese Wirkung erst bei Anwendung einer verhältnismäßig hohen Dosis auftritt, während bei Luminal schon eine Beeinflussung bei niederer Dosis stattfindet. Schreyer[6]) untersuchte die Steigerung der Pyramidonwirkung durch Codein. Sie fand, daß unterschwellige Pyramidongaben durch Zusatz von 0,1 Codein analgetisch wirksam werden, und daß die analgetische Wirkung des Pyramidons

[4]) Stolle: l. c.

[5]) Kramer: Inaugural-Dissertation, Münster 1934

[6]) Schreyer: Inaugural-Diss., Münster 1934

dadurch gesteigert und verlängert wurde. Eine Erhöhung des Codeinzusatzes führt zu keiner weiteren Verbesserung des Zusatzes, wohl aber zu einer erheblichen Verlängerung. Düllmann[7]), der Pyramidon und Dionin untersuchte, hatte etwa die gleichen Ergebnisse wie Schreyer beim Codein. Wie Buczek[8]) feststellte ist auch Decholin in der gleichen Weise geeignet die Pyramidonwirkung zu verstärken. Er fand, daß Decholin allein eine bereits deutliche, wenn auch geringe schmerzstillende Wirkung hat. Bei den letzten beiden großen Versuchsreihen waren die verwandten Widerstände geeicht worden, um die Spannungszunahme für ein Skalenteil angeben zu können. Bei der einen Versuchsreihe von Strohschnieder[9]), Kohl[10]) und Zeppenfeld[11]) betrug die Zunahme der Voltspannung bei einem Skalenteilstrich 1,2 Volt, bei der zweiten Versuchsreihe, zu der die eigenen Versuche gehören, sowie die von Krull[12]), Penning[13]), Immenkötter[14]) und Niggeschmidt[15]) betrug die Voltzunahme 0,8 Volt pro Skalenteil. Die in diesen Versuchsreihen gewonnenen Ergebnisse sind also nicht nur unter sich verwertbar, sondern geben auch die Möglichkeit der Umrechnung und damit des Verglelchs (siehe Inaugural-Dissertationen von Krull, Kohl, Strohschnieder und Zeppenfeld). Nachdem also einige Gesetzmäßigkeiten für die Wirkung von Arzneikombinationen sich mit dieser Methode hatten aufweisen lassen, soll im folgenden eine vergleichende Untersuchung einiger im Handel befindlichen Präparate durchgeführt werden, um dadurch einen zahlenmäßigen Vergleich der analgetischen Wirkungsstärke zu gewinnen.

---

[7]) Düllmann: ebenda 1934; [8]) Buczek: ebenda 1935;
[9]) Strohschnieder: ebenda 1935; [10]) Kohl: ebenda 1935
[11]) Zeppenfeld: ebenda 1935; [12]) Krull: ebenda 1935
[13]) Penning, [14]) Immenkötter, [15]) Niggeschmidt: (in Vorbereitung)

Versuchsergebnisse.

Versuchsreihe A — Versuch 1

Saridon, 1 Tablette

Patient: Franz I., 23 J.; Versuchszeit: 3 Std. n. d. Frühstück

							Mittelw.	Differenz
Normal	X	6,0	1,6	2,7	3,9	5,5	3,32	—
	2,0	3,3	2,1	2,0	4,7	2,7		
n. 15 Minuten	X	6,3	1,8	2,9	4,2	6,0	3,68	0,36
	2,3	4,0	2,4	2,4	5,3	2,9		
n. 30 Minuten	X	6,6	2,1	3,1	4,6	6,1	3,97	0,65
	2,9	4,4	2,4	2,4	6,0	3,1		
n. 45 Minuten	X	7,2	2,4	3,5	5,0	6,5	4,34	1,02
	3,6	4,4	2,8	2,4	6,0	3,9		
n. 60 Minuten	X	7,9	2,6	3,9	5,2	7,0	4,70	1,38
	3,5	4,8	3,0	3,0	6,4	4,3		
n. 75 Minuten	X	7,8	2,8	3,9	5,1	7,1	**4,74**	**1,42**
	3,8	5,3	3,2	2,7	6,5	3,9		
n. 90 Minuten	X	7,7	2,4	3,7	5,1	6,9	4,54	1,22
	3,5	5,0	3,0	2,7	6,3	3,6		
n. 105 Minuten	X	7,3	2,1	3,5	4,7	6,5	4,22	0,90
	3,1	4,7	2,7	2,6	6,0	3,2		
n. 120 Minuten	X	6,8	1,9	3,2	4,4	6,2	3,85	0,53
	2,7	4,0	2,4	2,3	5,5	3,0		
n. 135 Minuten	X	6,4	1,7	3,0	4,1	6,0	3,59	0,27
	2,3	3,6	2,3	2,3	5,1	2,7		
n. 150 Minuten	X	6,0	1,6	2,8	3,9	5,6	3,32	0,00
	2,0	3,3	2,0	2,0	4,6	2,7		

Versuchsreihe A — Versuch 2

Saridon, 1 Tablette

Patient: Julius K., 29 J. Versuchszeit: 1 Std. n. d. Frühstück

							Mittelw.	Differenz
Normal	6,0	5,5	5,4	6,5	4,0	4,9	3,94	—
	4,3	1,2	2,1	1,8	2,6	3,0		
n. 15 Minuten	6,0	5,9	5,8	6,8	4,2	5,0	4,25	0,31
	4,7	1,8	2,5	2,5	2,8	3,0		
n. 30 Minuten	6,2	6,1	6,1	6,9	4,3	5,1	4,49	0,55
	4,9	1,9	3,0	2,9	2,8	3,4		
n. 45 Minuten	6,9	6,4	6,3	7,5	5,0	5,4	4,94	1,00
	6,3	2,3	3,0	3,2	3,4	3,6		
n. 60 Minuten	7,8	6,7	6,5	7,9	5,4	6,0	5,23	**1,29**
	6,3	2,5	3,1	3,1	3,7	3,8		
n. 75 Minuten	7,5	6,4	6,4	7,5	5,3	5,5	5,00	1,06
	5,9	2,1	3,0	3,4	3,5	3,5		
n. 90 Minuten	7,2	6,1	6,1	7,2	5,0	5,4	4,74	0,80
	5,5	1,8	2,8	3,0	3,4	3,3		
n. 105 Minuten	7,0	6,0	5,8	7,1	4,8	5,1	4,53	0,59
	5,2	1,6	2,7	2,7	3,0	3,3		
n. 120 Minuten	6,5	5,8	5,6	6,8	4,4	5,1	4,27	0,33
	4,8	1,4	2,5	2,2	3,0	3,1		
n. 135 Minuten	6,3	5,7	5,4	6,5	4,1	5,0	4,07	0,13
	4,5	1,3	2,3	2,0	2,7	3,0		
n. 150 Minuten	6,0	5,5	5,4	6,4	4,0	5,0	3,94	0,00
	4,3	1,3	2,2	1,7	2,6	2,9		

Versuchsreihe A — Versuch 3

Saridon, 1 Tablette

Patient: Werner M., 26 J., Versuchszeit: 3 Std. n. d. Frühstück

							Mittelw.	Differenz
Normal	X	X	2,9	3,1	X	6,5	3,42	—
	5,5	2,5	2,2	2,0	2,4	3,7		
n. 15 Minuten	X	X	3,1	3,2	X	6,7	3,61	0,19
	5,8	2,8	2,4	2,1	2,4	4,0		
n. 30 Minuten	X	X	3,5	3,8	X	7,0	4,04	0,62
	6,1	3,0	3,0	2,5	3,0	4,5		
n. 45 Minuten	X	X	3,8	4,1	X	7,4	4,40	0,98
	6,5	3,5	3,0	2,7	3,6	5,0		
n. 60 Minuten	X	X	4,1	4,5	X	7,8	4,82	1,40
	6,9	3,9	3,5	3,0	4,0	5,7		
n. 75 Minuten	X	X	4,1	4,3	X	7,6	4,62	1,20
	6,6	3,6	3,1	3,0	3,8	5,5		
n. 90 Minuten	X	X	3,8	4,1	X	7,4	4,36	0,94
	6,2	3,4	3,0	2,8	3,4	5,1		
n. 105 Minuten	X	X	3,4	4,0	X	7,1	4,01	0,59
	6,0	3,1	2,7	2,4	3,1	4,9		
n. 120 Minuten	X	X	3,0	3,7	X	6,9	3,78	0,36
	5,6	2,7	2,6	2,2	2,9	4,4		
n. 135 Minuten	X	X	3,0	3,3	X	6,7	3,57	0,15
	5,5	2,5	2,3	2,1	2,6	4,1		
n. 150 Minuten	X	X	2,9	3,1	X	6,4	3,42	0,00
	5,5	2,4	2,2	2,0	2,5	3,8		

Saridon, 1 Tablette

Patient: Walter N., 23 J., Versuchszeit: 2,5 Std. n. d. Frühstück

							Mittelw.	Differenz
Normal	4,7	X	2,6	1,7	X	5,1	3,15	—
	6,0	2,5	1,2	1,6	2,7	3,4		
n. 15 Minuten	5,0	X	3,0	1,9	X	5,3	3,46	0,31
	6,3	3,0	2,0	1,7	2,8	3,6		
n. 30 Minuten	5,1	X	3,0	2,2	X	5,6	3,67	0,52
	6,6	3,1	2,3	1,7	3,4	3,7		
n. 45 Minuten	5,5	X	3,1	2,5	X	6,0	3,96	0,81
	7,0	3,2	2,1	1,9	3,6	4,7		
n. 60 Minuten	6,2	X	4,0	2,9	X	6,6	4,24	**1,09**
	7,0	3,0	2,5	2,1	3,6	4,5		
n. 75 Minuten	6,2	X	3,8	2,8	X	6,3	4,14	0,99
	6,9	3,2	2,4	1,9	3,6	4,3		
n. 90 Minuten	6,0	X	3,8	2,5	X	6,1	3,98	0,83
	6,9	3,0	2,3	1,9	3,3	4,0		
n. 105 Minuten	5,8	X	3,5	2,3	X	5,8	3,77	0,62
	6,5	2,9	2,0	1,9	3,2	3,8		
n. 120 Minuten	5,5	X	3,2	2,1	X	5,5	3,54	0,39
	6,4	2,7	1,7	1,8	3,0	3,5		
n. 135 Minuten	5,0	X	3,0	2,0	X	5,2	3,36	0,21
	6,2	2,5	1,5	1,8	2,9	3,5		
n. 150 Minuten	4,7	X	2,6	1,7	X	5,1	3,15	0,00
	5,9	2,4	1,3	1,7	2,7	3,4		

Versuchsreihe A Versuch 5

Saridon, 1 Tablette

Patient: Erwin P., 25 J., Versuchszeit: 3 Std. n. d. Frühstück

							Mittelw.	Differenz
Normal	2,5	2,0	5,4	4,2	3,5	4,1	3,49	—
	X	2,4	5,9	3,3	1,4	3,7		
n. 15 Minuten	2,8	2,1	5,6	4,6	3,7	4,6	3,93	0,44
	X	3,4	6,4	3,7	1,6	4,7		
n. 30 Minuten	3,0	2,5	6,0	4,9	4,0	4,9	4,31	0,82
	X	2,9	7,0	4,1	2,2	5,9		
n. 45 Minuten	3,2	2,7	6,3	5,3	4,4	5,2	4,52	1,03
	X	3,0	6,9	4,1	2,6	6,0		
n. 60 Minuten	3,5	2,9	6,5	5,6	5,0	6,3	4,86	**1,37**
	X	3,2	6,7	4,6	2,8	6,4		
n. 75 Minuten	3,2	2,9	6,2	5,3	4,6	6,0	4,57	1,08
	X	2,8	6,0	4,9	2,5	5,9		
n. 90 Minuten	3,1	2,6	6,0	5,1	4,5	5,9	4,31	0,82
	X	2,7	5,5	4,5	2,1	5,4		
n. 105 Minuten	3,1	2,6	5,7	4,8	4,1	5,2	4,05	0,56
	X	2,5	5,7	4,2	1,9	4,8		
n. 120 Minuten	2,6	2,3	5,5	4,3	3,7	4,7	3,68	0,19
	X	2,4	5,8	3,7	1,5	4,0		
n. 135 Minuten	2,6	2,2	5,5	4,3	3,6	4,5	3,61	0,12
	X	2,4	5,8	3,5	1,5	3,8		
n. 150 Minuten	2,6	2,0	5,4	4,1	3,5	4,0	3,50	0,01
	X	2,4	5,8	3,6	1,4	3,6		

Als vorzügliches Analgetikum erwies sich das Saridon, dessen Werte im Maximum der Wirkung sehr beträchtlich waren und von den anderen bisher nach unseren Versuchsmethoden untersuchten Analgeticis nicht erreicht wurden.

In den folgenden Tabellen bedeuten:

Patient I = Franz I., 23 J.
Patient II = Julius K., 29 J.
Patient III = Werner M., 26 J.
Patient IV = Walter N., 23 J.
Patient V = Erwin P., 25 J.

1 = Mittelwert der einzelnen Zähne
2 = Differenz zum Normalwert

Versuchsreihe B

Saridon, 2 Tabletten

Zeit in Min. n. Einnahme	Patient I		II		III		IV		V	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	3,42	—	3,86	—	3,40	—	2,89	—	3,33	—
15	3,89	0,47	4,05	0,19	3,79	0,39	3,41	0,52	3,81	0,48
30	4,31	0,89	4,55	0,69	4,03	0,69	3,74	0,85	4,30	0,92
45	4,81	1,39	5,13	1,27	4,19	0,79	3,85	0,96	4,83	1,50
60	4,99	**1,57**	5,45	**1,59**	5,48	**2,08**	4,41	**1,52**	5,15	**1,82**
75	4,96	1,54	5,12	1,26	5,04	1,64	4,02	1,13	4,77	1,44
90	4,54	1,21	4,76	0,90	4,69	1,29	3,52	0,63	4,27	0,94
105	4,24	0,82	4,36	0,50	4,75	1,35	3,19	0,30	3,88	0,50
120	3,83	0,41	4,06	0,20	4,25	0,85	2,89	0,00	3,53	0,20
135	3,43	0,01	3,86	0,00	3,91	0,51			3,33	0,00
150					3,41	0,01				
Zeit in Std. nach dem Frühstück	3		2,5		2,5		2,5		3	

Nach Verabreichung von 2 Tabletten Saridon 0,3 per os wurde die Wirkung im Maximalwert noch erheblich verstärkt.

Versuchsreihe C

Gelonida antineuralgica, 2 Tabletten

Zeit in Min. n. Einnahme	Patient I		II		III		IV		V	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	3,20	—	3,92	—	3,52	—	3,43	—	3,28	—
15	3,85	0,62	4,43	0,51	4,04	0,52	4,01	0,58	3,81	0,53
30	4,17	0,97	4,70	0,78	4,31	0,79	4,13	0,70	4,13	0,85
45	4,38	1,18	4,98	1,06	4,33	0,81	4,36	0,93	4,41	1,13
60	4,62	1,42	5,26	**1,34**	4,80	1,28	4,59	1,16	4,65	1,37
75	4,87	**1,67**	4,96	1,04	5,09	**1,57**	4,84	**1,41**	4,85	**1,57**
90	4,51	1,31	4,36	0,71	4,73	1,21	4,49	1,06	4,51	1,23
105	4,03	0,83	4,32	0,40	4,42	0,90	4,16	0,73	4,11	0,83
120	3,75	0,55	4,11	0,19	4,08	0,56	3,86	0,43	3,76	0,48
135	3,43	0,23	3,89	-0,03	3,76	0,24	3,62	0,19	3,50	0,22
150	3,18	-0,02			3,52	0,00	3,44	0,01	3,26	-0,02
Zeit in Std. nach dem Frühstück	3		3½		3		2½		3	

Versuchsreihe D

Veramon 0,4

Zeit in Min. n. Einnahme	Patient I		II		III		IV		V	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	3,20	—	4,02	—	3,66	—	2,97	—	3,47	—
15	3,94	0,74	4,38	0,36	4,24	0,58	3,75	**0,78**	3,82	0,35
30	4,33	**1,13**	4,54	0,52	4,47	**0,81**	3,46	0,49	4,42	**0,95**
45	4,03	0,83	5,02	**1,00**	4,19	0,53	3,27	0,30	4,26	0,79
60	3,81	0,61	4,86	0,84	3,79	0,13	3,15	0,18	4,14	0,67
75	3,67	0,47	4,75	0,73	3,77	0,11	3,04	0,07	3,97	0,50
90	3,44	0,24	4,52	0,50	3,66	0,00	2,95	-0,02	3,75	0,28
105	3,28	0,08	4,16	0,14					3,55	0,08
120	3,20	0,00	4,01	-0,01					3,45	-0,02
Zeit in Std. nach dem Frühstück	3		½		3½		3		4	

Versuchsreihe E

Doralgin 0,3

Zeit in Min. n. Einnahme	Patient I		II		III		IV		V	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	3,15	—	4,02	—	3,44	—	2,82	—	2,72	—
15	3,41	0,26	4,27	0,25	3,62	0,18	3,05	0,23	2,91	0,19
30	3,71	0,56	4,52	0,50	3,97	0,53	3,27	0,45	3,11	0,39
45	3,83	**0,68**	4,73	**0,71**	4,16	**0,72**	3,45	**0,63**	3,46	**0,74**
60	3,60	0,45	4,49	0,47	3,91	0,47	3,30	0,48	3,25	0,53
75	3,36	0,21	4,18	0,16	3,65	0,21	3,03	0,21	2,95	0,23
90	3,17	0,02	4,03	0,01	3,45	0,01	2,84	0,02	2,75	0,03
Zeit in Std. nach dem Frühstück	4		2½		3		3½		3½	

Versuchsreihe F

Trigemin 0,5

Zeit in Min. n. Einnahme	Patient I		II		III		IV		V	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	3,16	—	4,06	—	3,51	—	2,75	—	3,15	—
15	3,53	0,37	4,39	0,33	3,77	0,26	2,93	0,18	3,51	0,36
30	3,88	0,72	4,69	0,63	4,17	**0,66**	3,35	0,60	3,89	**0,74**
45	3,92	**0,76**	4,83	**0,77**	4,03	0,52	3,55	**0,80**	3,70	0,55
60	3,64	0,48	4,53	0,47	3,70	0,19	3,24	0,49	3,35	0,20
75	3,35	0,19	4,24	0,18	3,52	0,01	3,06	0,31	3,17	0,02
90	3,18	0,02	4,07	0,01			2,86	0,11		
105							2,76	0,01		
Zeit in Std. nach dem Frühstück	1½		1		2½		2		1½	

Versuchsreihe G

Optalidon, 2 Tabletten

Zeit in Min. n. Einnahme	Patient I		II		III		IV		V	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	3,96	—	4,33	—	3,76	—	2,62	—	3,47	—
15	4,00	0,04	4,55	0,22	3,85	0,09	2,74	0,12	3,59	0,12
30	4,25	0,29	4,75	0,42	4,17	0,41	2,96	0,34	3,88	0,41
45	4,38	**0,42**	4,90	**0,57**	4,28	0,52	3,13	**0,51**	3,94	**0,47**
60	4,27	0,31	4,76	0,43	4,24	0,48	3,00	0,38	3,90	0,43
75	4,05	0,09	4,52	0,19	4,05	0,29	2,84	0,22	3,65	0,18
90	3,95	-0,01	4,35	0,02	3,84	0,08	2,71	0,09	3,50	0,03
105					3,77	0,01	2,61	-0,01		
Zeit in Std. nach dem Frühstück	3½		2		4		½		2½	

Versuchsreihe H

Allional, 2 Tabletten

Zeit in Min. n. Einnahme	Patient I		II		III		IV		V	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	3,11	—	3,71	—	3,59	—	3,42	—	3,47	—
15	3,29	0,18	4,12	0,41	3,81	0,22	3,60	0,18	3,70	0,23
30	3,78	0,67	4,37	0,66	4,17	0,58	3,86	0,44	4,10	0,63
45	4,24	**1,13**	4,64	**0,93**	4,60	**1,01**	4,28	**0,86**	4,48	**1,01**
60	3,97	0,86	4,28	0,57	4,28	0,69	3,98	0,56	4,25	0,78
75	3,58	0,51	3,96	0,25	3,99	0,40	3,75	0,33	3,88	0,41
90	3,44	0,33	3,85	0,14	3,81	0,22	3,59	0,17	3,81	0,34
105	3,25	0,14	3,71	0,00	3,60	0,01	3,43	0,01	3,61	0,14
120	3,12	0,01							3,48	0,01
Zeit in Std. nach dem Frühstück	1¾		1½		2		1½		1¾	

Übersichtstabelle

Patient		Versuchsreihen: A	B	C	D	E	F	G	H
I	a	15‘	15‘	15‘	15‘	15‘	15‘	25‘	15‘
	b	1,42	1,57	1,67	1,13	0,68	0,76	0,42	1,13
	c	145‘	135‘	145‘	105‘	85‘	85‘	75‘	110‘
II	a	15‘	15‘	15‘	15‘	15‘	15‘	15‘	15‘
	b	1,29	1,59	1,34	1,00	0,71	0,77	0,57	0,93
	c	135‘	130‘	130‘	110‘	80‘	85‘	85,	95‘
III	a	15‘	15‘	15‘	15‘	15‘	15‘	25‘	15‘
	b	1,40	2,08	1,57	0,81	0,72	0,66	0,52	1,01
	c	140‘	150‘	145‘	75‘	85‘	70‘	90‘	100‘
IV	a	15‘	15‘	15‘	15‘	15‘	15‘	25‘	15‘
	b	1,09	1,52	1,41	0,78	0,63	0,80	0,51	0,86
	c	145‘	150‘	145‘	75‘	85‘	90‘	90‘	100‘
V	a	15‘	15‘	15‘	15‘	15‘	15‘	25‘	15‘
	b	1,37	1,82	1,57	0,95	0,74	0,74	0,47	1,01
	c	150‘	130‘	145‘	100‘	85‘	70‘	85‘	110‘

Zeichenerklärung:

A = Saridon, 1 Tablette
B = Saridon, 2 Tabletten
C = Gelonida antineuralgica, 2 Tabl.
D = Veramon 0,4
E = Doralgin 0,3
F = Trigemin 0,5
G = Optalidon, 2 Tabletten
H = Allional, 2 Tabletten

I = Patient Franz I.
II = Patient Julius K.
III = Patient Werner M.
IV = Patient Walter N.
V = Patient Erwin P.
a = Eintritt der Wirkung
b = Maximum der Wirkung
c = Ende der Wirkung

Mittelwerte:

	Eintritt	Maximum der Wirkung	Ende
Saridon, 1 Tablette	15'	1,31	143'
Saridon, 2 Tabletten	15'	1,71	139'
Gelondia antineuralgica, 2 Tabletten	15'	1,51	142'
Veramon 0,4	15'	0,93	93'
Doralgin 0,3	15'	0,69	84'
Trigemin 0,5	15'	0,75	80'
Optalidon, 2 Tabletten	23'	0,50	85'
Allional, 2 Tabletten	15'	0,99	103'

Besprechung der Ergebnisse.

Unter den untersuchten Handelspräparaten zeichnen sich zwei durch ihre besonders starke Wirkung aus, Gelonida antineuralgica und das Saridon. Am wenigsten wirksam ist das Optalidon, und auch Trigemin und Doralgin sind schwächer wirksam als Veramon und Allional. Unter Berücksichtigung der in den einzelnen Mitteln enthaltenen Antipyretikamengen fällt auf, daß die Mittel, die auf dem Zusammenwirken von antipyretischen Stoffen und Barbitursäuren beruhen, keine sichere Verstärkung der schmerzstillenden Wirkung zeigen. Dies gilt für Optalidon und Doralgin, aber auch für Veramon und Allional. Im allgemeinen wird auf Grund der Untersuchungen Starkensteins am Veramon angenommen, daß zwar die schlafmachende Wirkung und die Toxizität des Kombinationspräparates geringer ist als dem Barbitursäureanteil entspricht, dass aber die schmerzstillende Wirkung des Antipyretikaanteils verstärkt wird. Wie an den gleichen Versuchspersonen, an denen die mitgeteilten Untersuchungen ausgeführt worden sind, gezeigt werden konnte (unveröffentliche Versuche von Krull, Penning, Niggeschmidt und Immenkötter), trifft diese Annahme nicht zu. Die untersuchten Barbitursäuren setzten sogar die analgetische Wirkung der Antipyretika herab und zwar umso stärker, je höher im Verhältnis die Dosierung der Barbitursäure ist. Ganz anders verhalten sich dagegen die Reihe der nicht zur Barbitursäure gehörenden Schlafmittel. Zusammen mit Antipyretika gegeben, verstärken sie z. T. erheblich die schmerzstillende Wirkung oder setzen sie mindestens nicht herab. Auch der Zusatz von Coffein verstärkt die analgetische Wirkung und zwar, wie

hervorgehoben werden muß, die Wirkung auf die zentrale Schmerzempfindung. Bei unserer Versuchsanordnung wird nicht mitgemessen der Anteil an der klinischen Wirkung, der in der Lösung von Gefäßpasmen gelegen sein kann - diejenige Coffeinwirkung also, deren wegen Mischpulver mit Coffein besonders bei migräneartigen Kopfschmerzen verwandt werden. Diese gegen die Schmerzursache gerichtete Wirkung wird in unseren Untersuchungen ebenso wenig erfaßt, wie andere pheripheren Wirkungen auf die Schmerzursache (spasmolytische Wirkungen oder entzündungshemmend). Durch solche peripheren Wirkungen, die bei richtiger Auswahl von schmerzhaften Erkrankungen sich zu der zentralen Herabsetzung der Schmerzempfindung addieren können, kann unter Umständen die klinische Brauchbarkeit für bestimmte Fälle sehr gut sein, obwohl die eigentliche zentralanalgetische Wirkung nicht besonders stark ist. So ist es zu verstehen, wenn die barbitursäurehaltigen Präparate sich klinisch bewährt haben. Aber der Wirkungskreis der Verwendbarkeit wird bei den Mitteln größer sein, bei denen eine besonders starke zentralanalgetische Wirkung erreicht wird. Beim Saridon ist Pyrazolonderivat zusammen mit Sedormid und Coffein enthalten. Dies sind Bedingungen, für die in den oben erwähnten Untersuchungen eine deutliche Verstärkung des analgetischen Effektes zu erwarten war. Es muß noch hervorgehoben werden, daß die in einer Tablette enthaltenen absoluten Mengen jedes einzelnen Mittels an sich kaum wirksam sind. An der guten Wirkung der Gelonida antineuralgica ist sicher der Codeinzusatz erheblich beteiligt. Wie weit die Mischung zweier Antipyretika - in diesem Falle Phenacetin und Aspirin - zu einer stärkeren analgetischen Wirkung führt als der reinen Addition entspricht, ist mit der obigen Methode noch nicht untersucht.

Zusammenfassung.

Mit einer Versuchsanordnung, die die Wirkungsstärke schmerzstillender Arzneigemische quantitativ zu vergleichen gestattet, werden einige analgetische Präparate vergleichend geprüft. Am stärksten wirksam ist das Saridon; dann folgt Gelonida antineuralgica. Veramon, Allional, Doralgin und Trigemin sind schwächer wirksam und am schwächsten Optalidon.

Lebenslauf.

Am 28. Januar 1909 wurde ich als Sohn des Apothekers Hugo Mueller in Dortmund geboren. Am staatlichen Gymnasium in Gelsenkirchen erhielt ich am 25. Februar 1932 das Zeugnis der Reife. Dann studierte ich Zahnheilkunde an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster. Dort legte ich im Frühjahr 1934 die zahnärztliche Vorprüfung und im Frühjahr 1936 die zahnärztliche Staatsprüfung ab.